

## EAST Search History

Ref #	Hits	Search Query	DBs	Default Operator	Plurals	Time Stamp
S1	1026	malvern near mastersizer	US-PGPUB; USPAT; USOCR; EPO; JPO; DERWENT; IBM_TDB	OR	ON	2007/09/29 16:02
S2	14	S1 and oxcarbazepine	US-PGPUB; USPAT; USOCR; EPO; JPO; DERWENT; IBM_TDB	OR	ON	2007/09/29 16:21
S3	4	(USP near100 "24" near100 "724") and oxcarbazepine	US-PGPUB; USPAT; USOCR; EPO; JPO; DERWENT; IBM_TDB	OR	ON	2007/09/29 16:03
S4	6	(USP near100 "24" near100 "724")	US-PGPUB; USPAT; USOCR; EPO; JPO; DERWENT; IBM_TDB	OR	ON	2007/09/29 16:13
S5	8	oxcarbazepine and microcrystalline near cellulose and (ammonium near methacrylate or polymethacrylic) and magnesium near stearate and (dye or pigment) and (talc or talcum or glyceryl near monostearate or glyceryl near stearate) and (plasticizer or triethylcitrate or triethyl near citrate or triacetin)	US-PGPUB; USPAT; USOCR; EPO; JPO; DERWENT; IBM_TDB	OR	ON	2007/09/29 16:40
S6	87	S1 and (d near ("0.1" or "0.5" or "0. 9"))	US-PGPUB; USPAT; USOCR; EPO; JPO; DERWENT; IBM_TDB	OR	ON	2007/09/29 16:25
S7	36	oxcarbazepine and particle near size near distribution	US-PGPUB; USPAT; USOCR; EPO; JPO; DERWENT; IBM_TDB	OR	ON	2007/09/29 16:31

## EAST Search History

S8	130	oxcarbazepine and particle near size	US-PGPUB; USPAT; USOCR; EPO; JPO; DERWENT; IBM_TDB	OR	ON	2007/09/29 16:31
S9	12	oxcarbazepine near1000 particle near size	US-PGPUB; USPAT; USOCR; EPO; JPO; DERWENT; IBM_TDB	OR	ON	2007/09/29 16:38
S10	1	"200132183"	US-PGPUB; USPAT; USOCR; EPO; JPO; DERWENT; IBM_TDB	OR	ON	2007/09/29 16:38
S11	25	oxcarbazepine and microcrystalline near cellulose and (ammonium near10 methacryl\$10 or methacryl\$10) and magnesium near stearate and (dye or pigment) and (talc or talcum or glyceryl near monostearate or glyceryl near stearate) and (plasticizer or triethylcitrate or triethyl near citrate or triacetin)	US-PGPUB; USPAT; USOCR; EPO; JPO; DERWENT; IBM_TDB	OR	ON	2007/09/29 16:44
S12	4	oxcarbazepine and microcrystalline near cellulose and (ammonium near10 methacryl\$10 or methacryl\$10) near1000 core and (magnesium near stearate or (dye or pigment) or (talc or talcum or glyceryl near monostearate or glyceryl near stearate) or (plasticizer or triethylcitrate or triethyl near citrate or triacetin))	US-PGPUB; USPAT; USOCR; EPO; JPO; DERWENT; IBM_TDB	OR	ON	2007/09/29 16:46
S13	4	oxcarbazepine and (ammonium near10 methacryl\$10 or methacryl\$10) near1000 core	US-PGPUB; USPAT; USOCR; EPO; JPO; DERWENT; IBM_TDB	OR	ON	2007/09/29 16:46
S14	7629	(ammonium near10 methacryl\$10 or methacryl\$10) near1000 core	US-PGPUB; USPAT; USOCR; EPO; JPO; DERWENT; IBM_TDB	OR	ON	2007/09/29 16:46

## EAST Search History

S15	7618	(ammonium near10 methacryl\$10 or methacryl\$10) near100 core	US-PGPUB; USPAT; USOCR; EPO; JPO; DERWENT; IBM_TDB	OR	ON	2007/09/29 16:46
S16	4906	(ammonium near10 methacryl\$10 or methacryl\$10) near10 core	US-PGPUB; USPAT; USOCR; EPO; JPO; DERWENT; IBM_TDB	OR	ON	2007/09/29 16:46
S17	269	(ammonium near10 methacryl\$10 or methacryl\$10) near10 core and tablet	US-PGPUB; USPAT; USOCR; EPO; JPO; DERWENT; IBM_TDB	OR	ON	2007/09/29 16:49
S18	0	(ammonium near10 methacryl\$10) and oxcarbazepine	US-PGPUB; USPAT; USOCR; EPO; JPO; DERWENT; IBM_TDB	OR	ON	2007/09/29 16:49
S19	9	(ammonium near10 methacryl\$10) and oxcarbazepine	US-PGPUB; USPAT; USOCR; EPO; JPO; DERWENT; IBM_TDB	OR	ON	2007/09/29 16:52
S20	16	(ammonium near10 methacryl\$10) near1000 core near1000 (sustained or controlled or prolonged or extended or slow) near100 (released or releasing or release)	US-PGPUB; USPAT; USOCR; EPO; JPO; DERWENT; IBM_TDB	OR	ON	2007/09/29 17:00
S21	42	(ammonium near10 methacryl\$10) near1000 core and (sustained or controlled or prolonged or extended or slow) near100 (released or releasing or release)	US-PGPUB; USPAT; USOCR; EPO; JPO; DERWENT; IBM_TDB	OR	ON	2007/09/29 17:02
S22	0	(ammonium near10 methacryl\$10) near1000 core and once near2 day near dosint	US-PGPUB; USPAT; USOCR; EPO; JPO; DERWENT; IBM_TDB	OR	ON	2007/09/29 17:03

## EAST Search History

S23	1	(ammonium near10 methacryl\$10) near1000 core and once near2 day near5 (dose or dosing)	US-PGPUB; USPAT; USOCR; EPO; JPO; DERWENT; IBM_TDB	OR	ON	2007/09/29 17:05
S24	0	(ammonium near10 methacryl\$10) near1000 core and novartis.as.	US-PGPUB; USPAT; USOCR; EPO; JPO; DERWENT; IBM_TDB	OR	ON	2007/09/29 17:04
S25	44	(ammonium near10 methacryl\$10) and novartis.as.	US-PGPUB; USPAT; USOCR; EPO; JPO; DERWENT; IBM_TDB	OR	ON	2007/09/29 17:04
S26	1	(ammonium near10 methacryl\$10) and wolf.in. and oxcarbazepine	US-PGPUB; USPAT; USOCR; EPO; JPO; DERWENT; IBM_TDB	OR	ON	2007/09/29 17:06
S27	9	(ammonium near10 methacryl\$10) and oxcarbazepine	US-PGPUB; USPAT; USOCR; EPO; JPO; DERWENT; IBM_TDB	OR	ON	2007/09/29 17:07
S28	6	"5334482"	US-PGPUB; USPAT; USOCR; EPO; JPO; DERWENT; IBM_TDB	OR	ON	2007/09/29 17:19
S29	1	oxcarbazepine near1000 large near particles	US-PGPUB; USPAT; USOCR; EPO; JPO; DERWENT; IBM_TDB	OR	ON	2007/09/29 17:21
S30	13	oxcarbazepine and large near particles	US-PGPUB; USPAT; USOCR; EPO; JPO; DERWENT; IBM_TDB	OR	ON	2007/09/29 19:02

## EAST Search History

S31	19	oxcarbazepine and mhd	US-PGPUB; USPAT; USOCR; EPO; JPO; DERWENT; IBM_TDB	OR	ON	2007/09/29 19:02
S32	6	franke.in. and oxcarbazepine	US-PGPUB; USPAT; USOCR; EPO; JPO; DERWENT; IBM_TDB	OR	ON	2007/09/29 19:02

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
11. Dezember 2003 (11.12.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 03/101430 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 9/20**, 9/28,  
31/55, A61P 25/08, 25/06

**LENNARTZ, Peter** [DE/DE]; Mansteinstrasse 39, 20253  
Hamburg (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/05116

(74) Anwälte: **JANSSEN, Bernd** usw.; Uexküll & Stolberg,  
Beselerstr.4, 22607 Hamburg (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
15. Mai 2003 (15.05.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 24 177.5 31. Mai 2002 (31.05.2002) DE  
102 24 170.8 31. Mai 2002 (31.05.2002) DE  
102 50 566.7 30. Oktober 2002 (30.10.2002) DE

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): **DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH** [DE/DE];  
Weg beim Jäger 214, 22335 Hamburg (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

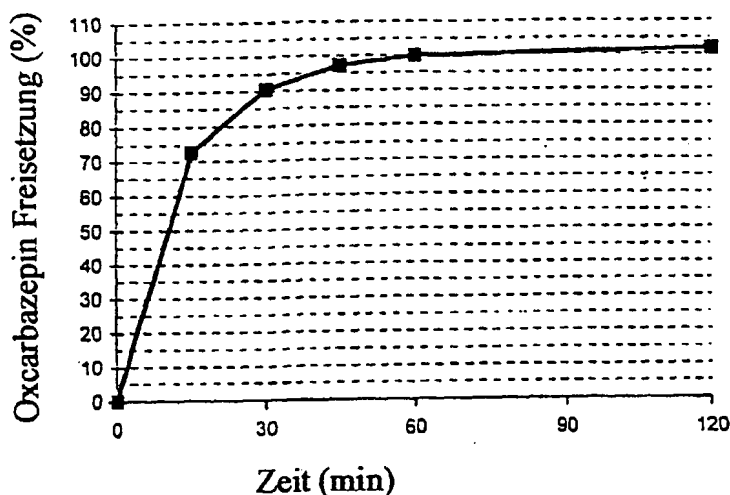
(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **FRANKE, Hansher-**  
**mann** [DE/DE]; Waldstrasse 49, 22889 Tangstedt (DE).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING OXCARBAZEPINE AND HAVING A CONTROLLED AC-  
TIVE SUBSTANCE RELEASE

(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG, ENTHALTEND OXCARBAZEPIN MIT KONTROLLIER-  
TER WIRKSTOFFFREISETZUNG



OXCARBAZEPIN FREISETZUNG (%) = OXCARBAZEPINE RELEASE (%)  
ZEIT (MIN) = TIME (MIN)

(57) Abstract: The invention relates to pharmaceutical compositions, particularly oral compositions, containing an effective content of oxcarbazepine and having a delayed active substance release. The compounds have a characteristic *in-vitro* release profile.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen, insbesondere orale Zusammensetzungen, mit einem wirksamen Gehalt an Oxcarbazepin, die eine verzögerte Wirkstofffreisetzung aufweisen. Die Verbindungen weisen ein charakteristisches *in-vitro* Freisetzungsprofil auf.

WO 03/101430 A1



**Veröffentlicht:**

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG, ENTHALTEND OXCARBAZEPIN MIT KONTROLLIERTER  
WIRKSTOFFFREISETZUNG

Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen, insbesondere peroral einzunehmende Zusammensetzungen, mit einem wirksamen Gehalt an Oxcarbazepin.

Oxcarbazepin wird zur Behandlung von Krankheiten des epileptischen Formenkreises, zur Bekämpfung von neuralgischen oder zerebo-vaskulären Schmerzen oder zum Alkoholentzug verwendet. Oxcarbazepin wird im Körper zu Monohydroxydihydrocarbamazepin (MHD) umgesetzt, die die eigentliche Wirkkomponente ist.

Heute in der Therapie eingesetzte Zusammensetzungen zur peroralen Verabreichung von Oxcarbazepin liegen ausschließlich in Form von nichtretardierenden peroralen Darreichungsformen vor. Diese bewirken nach einmaliger Verabreichung *in vivo* den schnellen Aufbau der Plasmaspiegel von Oxcarbazepin und MHD. Nach beendeter Re-



- 2 -

sorption kommt es dann zu einem relativ schnellen Abfall der Plasmakonzentration der Wirkstoffe.

Der schnelle Wirkstoffanstieg konventioneller Zusammensetzungen ist mit teilweise erheblichen Nebenwirkungen verbunden. Das Auftreten von Plasmaspitzen kann insbesondere bei Verabreichung von Oxcarbazepin zu starken Beeinträchtigungen des Allgemeinbefindens wie Übelkeit und Schwindel bis hin zur Ohnmacht führen. Um dies zu vermeiden, muß der Patient zwei- bis dreimal täglich eine oder mehrere Tabletten einnehmen. Nur so kann ein ausreichend gleichmäßiger Verlauf des Wirkstoffspiegels im Plasma erreicht werden.

Zwischen dem Grad der Einhaltung der vorgegebenen Arzneimittelleinnahme über den Tag und der Häufigkeit der Einnahme pro Behandlungstag besteht jedoch ein umgekehrt proportionaler Zusammenhang: je mehr Einnahmen pro Tag (hohe Einnahmefrequenz) desto niedriger ist auf Dauer gesehen das Maß der Einhaltung des notwendigen Einnahmeschemas (niedrige "Compliance"). Ursachen hierfür sind neben dem z.B. simplen Vergessen eines Einnahmezeitpunktes, auch die Unwilligkeit der Patienten Medikamente in ungünstigen Situationen einzunehmen. Zu diesen Situationen zählen typischerweise z.B. gemeinsame Mahlzeiten, berufliche Besprechungen oder in Gruppen gehaltene Veranstaltungen. Dies gilt in besonders hohem Maße für Epilepsie-Patienten, da diese Krankheit noch heute mit einem gesellschaftlichen Stigma belegt ist.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, pharmazeutische Zusammensetzungen zur peroralen Verabreichung bereitzustellen, die die vorgenannten Nachteile nicht aufweisen, indem sie bei einmaliger täglicher Einnahme zu einem sich in geeigneter Geschwindigkeit aufbauenden, langanhaltenden Wirkstoffspiegel des Metaboliten MHD im Plasma führen. Dabei dürfen minimal wirksame Plasmaspiegel (subtherapeutische Plasmaspiegel) nicht unterschritten werden. Weiterhin sollten sogenannte Plasmaspitzen, insbesondere während der Anflutungsphase, soweit wie möglich vermieden werden.

- 3 -

Ferner ist es eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zur Herstellung solcher Zusammensetzungen bereitzustellen.

Die Aufgaben werden durch eine pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 1 und einem Verfahren gemäß Anspruch 6 gelöst. Überraschenderweise wurde gefunden, dass Zusammensetzungen, die *in-vitro* gemäß dem USP Paddle-Verfahren (USP 24, Methode 724, App. 2 - in 1 L 2 Gew.-%iger Natriumdodecylsulfat-Lösung als Freisetzungsmedium, bei einer Rührgeschwindigkeit von 75 U/min) folgende Mengen Oxcarbazepin freisetzen

15 min: 55 bis 85%  
30 min: 75 bis 95%  
45 min: 85 bis 100%  
60 min: 90 bis 100%

zu sich einem langsam aufbauenden, langanhaltenden Wirkstoffspiegel des Metaboliten MHD im Plasma führen.

Handelsübliche Tabletten setzen gemäß der gleichen Freisetzungsmethode dagegen folgende Mengen Oxcarbazepin frei (siehe Fig. 3):

15 min: etwa 88 bis 90%  
30 min: etwa 95 bis 100%  
45 min: etwa 98 bis 100%  
60 min: etwa 100%

und weisen die oben genannten Nachteile auf.

Das Ergebnis ist deshalb überraschend, weil der *in-vitro*-Freisetzungsverlauf von Oxcarbazepin der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen nur unwesentlich unterhalb desjenigen von handelsüblichen Tabletten liegt, bei dem üblicherweise keine ausreichende Wirkungsverlängerung erwartet wird. Typische Retard-Formulierungen, mit niedrigem folgendem *in-vitro*-Freisetzungsprofil (60 min: etwa 40% Oxcarbazepin-Freisetzung) haben sich dagegen als unwirksam erwiesen.

Vorzugsweise setzen die erfindungsgemäßen Zusammenstzungen *in-vitro* gemäß dem USP Paddle-Verfahren (USP 24, Methode 724, App. 2 in 1 L 2 Gew.-%iger Natriumdodecylsulfat-Lösung als Freiset-

- 4 -

zungsmedium, bei einer Rührgeschwindigkeit von 75 U/min) folgende Mengen Oxcarbazepin frei:

15 min: 65 bis 80%  
30 min: 85 bis 95%  
45 min: 90 bis 100%  
60 min: 95 bis 100%.

Nach peroraler Aufnahme der erfindungsgemäßen Zusammensetzung, enthaltend 600 mg Oxcarbazepin, werden vorzugsweise folgende Plasmakonzentrationen an Oxcarbazepin:

1,5 bis 2 Stunden	0,2 bis 0,6 mg/L
5,5 bis 6,5 Stunden	0,1 bis 0,3 mg/L
11 bis 13 Stunden	0,1 bis 0,2 mg/L
23 bis 25 Stunden	0,0 bis 0,2 mg/L

und folgende Plasmakonzentrationen an MHD erreicht:

1,5 bis 2 Stunden	1 bis 4 mg/L
5,5 bis 6,5 Stunden	3 bis 5 mg/L
11 bis 13 Stunden	3 bis 5 mg/L
23 bis 25 Stunden	2,5 bis 4,5 mg/L.

Nach peroraler Aufnahme der erfindungsgemäßen Zusammensetzung, enthaltend 600 mg Oxcarbazepin, werden besonders bevorzugt folgende Plasmakonzentrationen an Oxcarbazepin:

1,5 bis 2 Stunden	0,3 bis 0,5 mg/L
5,5 bis 6,5 Stunden	0,1 bis 0,4 mg/L
11 bis 13 Stunden	0,1 bis 0,2 mg/L
23 bis 25 Stunden	0,0 bis 0,1 mg/L

und folgende Plasmakonzentrationen an MHD erreicht:

1,5 bis 2 Stunden	1 bis 3 mg/L
5,5 bis 6,5 Stunden	3,5 bis 4,5 mg/L
11 bis 13 Stunden	3,5 bis 4,5 mg/L
23 bis 25 Stunden	2,5 bis 4 mg/L.

Vorzugsweise ergibt die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung *in-vivo* nach peroraler Aufnahme der Zusammensetzung, enthaltend 600 mg Oxcarbazepin, im Zeitraum von 4 Stunden nach der Aufnahme bis 21 Stunden nach der Aufnahme einen

- 5 -

mittleren Plasmaspiegel an MHD von 3 bis 5 mg/mL und einen maximalen Plasmaspiegel ( $c_{\max}$ ) an MHD von 3 bis 5 mg/mL.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können hergestellt werden, indem eine Mischung, die, bezogen auf deren Gesamtgewicht,

- A. 60 bis 95 Gew.-% Oxcarbazepin,
- B. 3 bis 30 Gew.-% mikrokristalline Cellulose,
- C. 1 bis 20 Gew.-% Ammoniummethacrylat-Copolymer und/oder Polymethacrylsäure Polymer,
- D. 0,05 bis 4 Gew.-% Zerfallhilfsmittel und
- E. Farbstoff

enthält, hergestellt und anschließend kompaktiert wird. Vorzugsweise enthält die Mischung, bezogen auf deren Gesamtgewicht:

- A. 80 bis 90 Gew.-%, Oxcarbazepin,
- B. 5 bis 15 Gew.-% mikrokristalline Cellulose,
- C. 2 bis 10 Gew.-% Ammoniummethacrylat-Copolymer und/oder Polymethacrylsäure Polymer,
- D. 0,1 bis 2 Gew.-% Zerfallhilfsmittel und
- E. Farbstoff.

Geeignete Zerfallhilfsmittel sind insbesondere Natrium-Carboxymethylstärke, Croscarmellose-Natrium und Polyvinyl-Polypyrrolidon.

Der Einsatz von Farbstoffen ist bei Oxcarbazepin Präparaten auf Grund der möglichen Bildung von gefärbten Abbauprodukten üblich. Bei der erfindungsgemäßen Zusammensetzung werden keine der häufig als Farbstoff eingesetzten Eisenoxide/Eisenhydroxide verwendet, da diese die Bildung von Abbauprodukten aus Oxcarbazepin begünstigen können. Weiterhin kann die resultierende Eisenaufnahme bei hochdosierten Arzneistoffen wie Oxcarbazepin toxikologisch bedenklich werden. Als Farbstoffe können organische Verbindungen und Farblacke aus organischen Verbindungen einge-

- 6 -

setzt werden. Insbesondere geeignet sind Riboflavin und Gelb-orange S Farblack.

Das so erhaltene Kompaktat besitzt sehr gute Fließeigenschaften und benötigt daher keinen weiteren Zusatz eines Fließregulierungsmittels, wie Kolloidale Kieselsäure (z.B. Aerosil 200®). Insbesondere Kolloidale Kieselsäure kann die Bildung von unerwünschten Abbauprodukten aus Oxcarbazepin bewirken.

Das so erhaltene Kompaktat kann anschließend klassiert und in Hartgelatine kapseln abgefüllt oder kleine Beutelchen (Sachets) abgepackt werden. Vorzugsweise werden jedoch aus dem Kompaktat Tabletten hergestellt, indem zu diesem zunächst, bezogen auf 100 Gew.-Teile des Kompaktats,

- F. 0,2 bis 5 Gew.-Teile Tablettenschmiermittel und
- G. 10 bis 50 Gew.-Teile mikrokristalline Cellulose

zugemischt werden und das so erhaltene Gemisch zu einer Tablette weiterverarbeitet wird.

Als Tablettenschmiermittel können insbesondere Magnesiumstearat und Calciumstearat eingesetzt werden.

Die so erhaltenen Tabletten können in einem Trommelcoater, unter Einsatz von Wasser und, bezogen auf 100 Gew.-Teile des Kompaktats, von

- F. 0,5 bis 10 Gew.-Teilen Polymethacrylsäure-Copolymer
- G. 0,025 bis 2 Gew.-Teilen Weichmacher
- H. 0,025 bis 2 Gew.-Teilen Trennmittel
- I. Farbstoffen und Pigmenten q.s.

befilmt werden.

- 7 -

Die so erhaltenen Tabletten können auch in einem Trommelcoater, unter Einsatz von Wasser und, bezogen aus 100 Gew.-Teile des Kompaktats, von

- F. 0,5 bis 10 Gew.-Teilen Filmbildner
- G. 0,0 bis 2 Gew.-Teilen Weichmacher
- H. 0,005 bis 2 Gew.-Teilen Trennmittel
- I. Farbstoffen und Pigmenten q.s.

befilmt werden.

Als Filmbildner können insbesondere eingesetzt werden: Cellulose-derivate oder Polyacrylsäurederivate.

Als Weichmacher können insbesondere eingesetzt werden: Triethylcitrat, Triacetin.

Als Trennmittel können insbesondere eingesetzt werden: Talkum, Glycerolmonostearat.

Das Kompaktat kann auch in der Wirbelschicht oder im Schnellmischer unter Zusatz von Wasser befilmt werden, unter Einsatz, bezogen auf 100 Gew.-Teile des Kompaktats, von

- F. 0,5 bis 10 Gew.-Teilen Polymethacrylsäure-Copolymer
- G. 0,025 bis 2 Gew.-Teilen Weichmacher
- H. 0,025 bis 2 Gew.-Teilen Trennmittel

Als Weichmacher und Trennmittel können die jeweils oben genannten Verbindungen eingesetzt werden.

Man erhält ein Granulat, dass anschließend klassiert und in Härtgelatine kapseln abgefüllt oder kleine Beutelchen (Sachets) abgepackt werden kann. Vorzugsweise werden jedoch aus dem Granulat Tabletten hergestellt, indem zu diesem zunächst, bezogen auf 100 Gew.-Teile des Granulates,

- 8 -

- I. 0,2 bis 0,5 Gew.-Teile Tablettenschmiermittel und
- J. 10 bis 50 Gew.-Teile mikrokristalline Cellulose

zugemischt werden und das so erhaltene Gemisch zu einer Tablette weiterverarbeitet wird.

Als Tablettenschmiermittel können insbesondere Magnesiumstearat und Calciumstearat eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können auch hergestellt werden, indem ein Granulat, das, bezogen auf dessen Gesamtgewicht,

- A. 60 bis 95 Gew.-% Oxcarbazepin
- B. 3 bis 30 Gew.-% mikrokristalline Cellulose,
- C. 0,05 bis 4 Gew.-% Zerfallshilfsmittel
- D. 1 bis 20 Gew.-% Polymer
- E. 0,2 bis 5 Gew.-% Weichmacher
- F. 0 bis 5 Gew.-% Trennmittel
- G. Farbstoff

enthält, in der Wirbelschicht oder im Schnelldisperser unter Zusatz von Wasser hergestellt wird. Vorzugsweise enthält das Granulat, bezogen auf dessen Gesamtgewicht:

- A. 80 bis 90 Gew.-% Oxcarbazepin
- B. 5 bis 15 Gew.-% mikrokristalline Cellulose
- C. 0,1 bis 2 Gew.-% Zerfallshilfsmittel
- D. 2 bis 10 Gew.-% Polymer
- E. 0,4 bis 2,5 Gew.-% Weichmacher
- F. 0 bis 0,25 Gew.-% Trennmittel
- G. Farbstoff

Als Polymer können insbesondere eingesetzt werden: Polymethacrylsäureester, Ammoniummethacrylat-Copolymer.

- 9 -

Als Weichmacher und Trennmittel werden vorzugsweise die in Bezug auf die Herstellung von Tabletten vorgenannten Verbindungen eingesetzt.

Als Zerfallshilfsmittel können insbesondere folgende Substanzen eingesetzt werden: Natrium-Carboxymethylstärke, Croscarmellose-Natrium und Polyvinyl-Polypyrrolidon.

Als Farbstoffe können insbesondere organische Farbstoffe und organische Farblacke eingesetzt werden.

Das so erhaltene Granulat kann anschließend in Hartgelatine-kapseln abgefüllt oder in kleine Beutelchen (Sachets) abgepackt werden. Vorzugsweise werden jedoch aus dem Granulat Tabletten hergestellt, indem zu diesem zunächst, bezogen auf 100 Gew.-Teile des Granulates,

H. 0,2 bis 0,5 Gew.-Teile Tablettenschmiermittel und

I. 10 bis 50 Gew.-Teile mikrokristalline Cellulose

zugemischt werden und das so erhaltene Gemisch zu einer Tablette weiterverarbeitet wird.

Als Tablettenschmiermittel können wiederum insbesondere Magnesiumstearat und Calciumstearat eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können vorteilhaft zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe gegen oder Behandlung von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und/oder fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung verwendet werden.

#### Beispiele:

Beispiel 1: Herstellung eines Kompaktats



- 10 -

30 kg Oxcarbazepin wurden mit 2 kg Ammoniummethacrylat-Copolymer (Eudragit RSPOR), 4 kg mikrokristalliner Cellulose und 0,4 kg Natrium-Carboxymethylstärke in einem Schnellmischer 5 Minuten lang gemischt. Die entstandene Mischung wurde auf einem Kompaktor (3-W-Polygrane der Fa. Gerteis Maschinen + Processengineering AG, Jona, Schweiz) kompaktiert. Die entstandene Schülpe wurde mittels Zwangssiebung zerkleinert und das entstandene Kompaktat über ein Rüttelsieb klassiert (1 mm Siebeinsatz, Rüttelsieb der Fa. Engelsmann, Siebrinne mit 0,25 mm Siebeinsatz).

Ein Teil des klassierten Kompaktats wurde auf einer Kapselfüllmaschine in Hartgelatine kapseln Größe 3, 2, 1 und 0 abgefüllt. Dadurch entstanden Dosierungen von 150 bis 300 mg Oxcarbazepin pro Einzeldosis.

Ein weiterer Teil des klassierten kompaktats wurde auf einer Beutelmachine in kleine Beutelchen (Sachets) abgepackt. Dadurch entstanden Dosierungen von 50 bis 2400 mg Oxcarbazepin pro Einzeldosis.

#### Beispiel 2: Herstellung von Tabletten

Es wurde ein Kompaktat gemäß Beispiel 1 hergestellt und klassiert. Das Kompaktat wurde mit 0,5 kg Magnesiumstearat und 8 kg mikrokristalliner Cellulose gemischt und anschließend zu Tabletten gepreßt, wobei Dosierungen zwischen 150 und 600 mg Oxcarbazepin pro Tablette entstanden.

#### Beispiel 3: Untersuchung des Freisetzungsverlaufs *in vitro*

Eine gemäß Beispiel 2 hergestellte Tablette enthaltend 600 mg Oxcarbazepin wurde *in-vitro* gemäß dem USP Paddle-Verfahren (USP 24, Methode 724, App. 2 - in 1 L 2 Gew.-%iger Natriumdodecylsulfat-Lösung als Freisetzungsmedium, bei einer Rührgeschwindigkeit von 75 U/min) untersucht und der Freisetzungsverlauf mit der handelsüblichen Tablette (Trileptale der Fa. Novartis) verglichen. Der Freisetzungsverlauf der erfindungsgemäßen Tablette

- 11 -

ist in Fig. 1 und der Freisetzungsverlauf der Vergleichstablette ist in Fig. 3 wiedergegeben. Es zeigt sich, dass die Freisetzung von Oxcarbazepin *in vitro* nur geringfügig langsamer verläuft.

#### Beispiel 4: Untersuchung des Plasmaspiegels

Es wurden gemäß Beispiel 2 hergestellte Tabletten enthaltend 600 mg Oxcarbazepin Testpersonen verabreicht und der Plasmaspiegelverlauf von Oxcarbazepin und MHD aufgezeichnet. Die Ergebnisse der Untersuchungen (arithmetische Mittelwerte) sind in Fig. 2 wiedergegeben. Darin kennzeichnen die geschlossenen Dreiecke die Werte für Oxcarbazepin und die geschlossenen Quadrate die Werte für MHD.

Zum Vergleich wurden handelsübliche 600 mg Oxcarbazepin enthaltende Tabletten (Trileptale der Fa. Novartis) verabreicht und der Plasmaspiegelverlauf von Oxcarbazepin und MHD aufgezeichnet. Die Ergebnisse der Untersuchungen (arithmetische Mittelwerte) sind in Fig. 4 wiedergegeben. Darin kennzeichnen die geschlossenen Dreiecke die Werte für Oxcarbazepin und die geschlossenen Quadrate die Werte für MHD.

Die Figuren zeigen, dass der MHD-Plasmaspiegel der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen langsam auf eine maximale Konzentration von etwa 3 bis 5 mg/L ansteigt und über einen Zeitraum von etwa 4 Stunden nach Einnahme bis 24 Stunden nach Einnahme in etwa konstant bleibt. Der MHD-Plasmaspiegel der Vergleichszusammensetzungen steigt hingegen rasch auf einen Wert von etwa 7 mg/L an und fällt danach rasch wieder ab.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend Oxcarbazepin, die *in-vitro* gemäß dem USP Paddle-Verfahren (USP 24, Methode 724, App. 2 in 1 L 2 Gew.-%iger Natriumdodecylsulfat-Lösung als Freisetzungsmedium, bei einer Rührgeschwindigkeit von 75 U/min) folgende Mengen Oxcarbazepin freisetzt:  
15 min: 55 bis 85%  
30 min: 75 bis 95%  
45 min: 85 bis 100%  
60 min: 90 bis 100%.
2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, enthaltend Oxcarbazepin, die *in-vitro* gemäß dem USP Paddle-Verfahren (USP 24, Methode 724, App. 2 in 1 L 2 Gew.-%iger Natriumdodecylsulfat-Lösung als Freisetzungsmedium, bei einer Rührgeschwindigkeit von 75 U/min) folgende Mengen Oxcarbazepin freisetzt:  
15 min: 65 bis 80%  
30 min: 85 bis 95%  
45 min: 90 bis 100%  
60 min: 95 bis 100%.
3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, die *in-vivo* nach peroraler Aufnahme der pharmazeutischen Zusammensetzung, in einer Art, dass 600 mg Oxcarbazepin verabreicht werden, folgende Plasmakonzentrationen an Oxcarbazepin:  
1,5 bis 2 Stunden    0,2 bis 0,6 mg/L  
5,5 bis 6,5 Stunden    0,1 bis 0,3 mg/L  
11 bis 13 Stunden    0,1 bis 0,2 mg/L  
23 bis 25 Stunden    0,0 bis 0,2 mg/L  
und folgende Plasmakonzentrationen an Monohydroxydihydrocarbamazepin ergibt:

- 13 -

1,5 bis 2 Stunden 1 bis 4 mg/L  
5,5 bis 6,5 Stunden 3 bis 5 mg/L  
11 bis 13 Stunden 3 bis 5 mg/L  
23 bis 25 Stunden 2,5 bis 4,5 mg/L.

4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, die *in-vivo* nach peroraler Aufnahme der pharmazeutischen Zusammensetzung, in einer Art, dass 600 mg Oxcarbazepin verabreicht werden, im Zeitraum von 4 Stunden nach der Aufnahme bis 21 Stunden nach der Aufnahme einen mittleren Plasmaspiegel an Monohydroxydihydrocarbamazepin von 3 bis 5 mg/mL ergibt.
5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, die *in-vivo* nach peroraler Aufnahme der pharmazeutischen Zusammensetzung, in einer Art, dass 600 mg Oxcarbazepin, einen maximalen Plasmaspiegel ( $c_{max}$ ) an Monohydroxydihydrocarbamazepin von 3 bis 5 mg/mL ergibt.
6. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem eine Mischung, die, bezogen auf deren Gesamtgewicht,
  - a. 60 bis 95 Gew.-% Oxcarbazepin,
  - b. 3 bis 30 Gew.-% mikrokristalline Cellulose,
  - c. 1 bis 20 Gew.-% Ammoniummethacrylat-Copolymer und/oder Polymethacrylsäure Polymer,
  - d. 0,05 bis 4 Gew.-% Zerfallshilfsmittel und
  - e. Farbstoffenthält, hergestellt und anschließend kompaktiert wird.
7. Verfahren nach Anspruch 6, bei dem eine Mischung, die, bezogen auf deren Gesamtgewicht,
  - a. 80 bis 90 Gew.-%, Oxcarbazepin,
  - b. 5 bis 15 Gew.-% mikrokristalline Cellulose,

- 14 -

- c. 2 bis 10 Gew.-% Ammoniummethacrylat-Copolymer und/oder Polymethacrylsäure Polymer,
- d. 0,1 bis 2 Gew.-% Zerfallshilfsmittel und
- e. Farbstoff

enthält, hergestellt und anschließend kompaktiert wird.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 oder 7, bei dem das Kompaktat gesiebt und unverändert oder ggf. mit Hilfsstoffen versehen in Kapseln oder in Beutel abgefüllt wird.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 oder 7, bei dem nach dem Kompaktieren, bezogen auf 100 Gew.-Teile des Kompaktats,

- f. 0,2 bis 5 Gew.-Teile Magnesiumstearat und
- g. 10 bis 50 Gew.-Teile mikrokristalline Cellulose

zugemischt werden und das so erhaltene Gemisch zu einer Tablette weiterverarbeitet wird.

10. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1-5, bei dem ein Granulat, das, bezogen auf dessen Gesamtgewicht,

- A. 60 bis 95 Gew.-% Oxcarbazepin
- B. 3 bis 30 Gew.-% mikrokristalline Cellulose
- C. 0,05 bis 4 Gew.-% Zerfallshilfsmittel
- D. 1 bis 20 Gew.-% Polymer
- E. 0,2 bis 5 Gew.-% Weichmacher
- F. 0 bis 5 Gew.-% Trennmittel
- G. Farbstoff

enthält, in der Wirbelschicht oder im Schnelldisperser unter Zusatz von Wasser hergestellt wird.

11. Verfahren nach Anspruch 8, bei dem das Granulat, bezogen auf dessen Gesamtgewicht:

- 15 -

- A. 80 bis 90 Gew.-% Oxcarbazepin
- B. 5 bis 15 Gew.-% mikrokristalline Cellulose
- C. 0,1 bis 2 Gew.-% Zerfallshilfsmittel
- D. 2 bis 10 Gew.-% Polymer
- E. 0,4 bis 2,5 Gew.-% Weichmacher
- F. 0 bis 2,5 Gew.-% Trennmittel
- G. Farbstoff q.s.

enthält.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 oder 11, bei dem, bezogen auf 100 Gew.-Teile des Granulats,

- H. 0,2 bis 0,5 Gew.-Teile Tablettenschmiermittel und
- I. 10 bis 50 Gew.-Teile mikrokristalline Cellulose

zugemischt werden und das so erhaltene Gemisch zu einer Tablette weiterverarbeitet wird.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 oder 7, bei dem das Kompaktat unter Einsatz bezogen auf 100 Gew.-Teile des Kompaktats, von

- F. 0,5 bis 10 Gew.-Teilen Polymethacrylsäure.Copolymer
- G. 0,025 bis 2 Gew.-Teilen Weichmacher
- H. 0,025 bis 2 Gew.-Teilen Trennmittel.

im Schnellmischer unter Zusatz von Wasser befilmt wird.

14. Verfahren nach Anspruch 13, bei dem bezogen auf 100 Gew.-Teile des befilmten Kompaktats,

- I. 0,2 bis 0,5 Gew.-Teile Tabletenschmiermittel und
- J. 10 bis 50 Gew.-Teile mikrokristalline Cellulose

- 16 -

zugemischt werden und das so erhaltene Gemisch zu einer Tablette weiterverarbeitet wird.

15. Verfahren nach Anspruch 9, bei dem die Tabletten in einem Trommelcoater, unter Einsatz von Wasser und, bezogen auf 100 Gew.-Teile der Tablette, von

H. 0,5 bis 10 Gew.-Teilen Polymethacrylsäure Copolymer  
I. 0,025 bis 2 Gew.-Teilen Weichmacher  
J. 0,025 bis 2 Gew.-Teilen Trennmittel und  
K. Farbstoff und/oder Pigmenten

befilmt werden.

16. Verfahren nach Anspruch 9, bei dem die Tabletten in einem Trommelcoater, unter Einsatz von Wasser und, bezogen auf 100 Gew.-Teile der Tablette, von

H. 0,5 bis 10 Gew.-Teilen Filmbildner  
I. 0,0 bis 2 Gew.-Teilen Weichmacher  
J. 0,005 bis 2 Gew.-Teilen Trennmittel und  
K. Farbstoff und/oder Pigmenten

befilmt werden.

17. Pharmazeutische Zusammensetzung erhältlich nach dem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 7 bis 16.

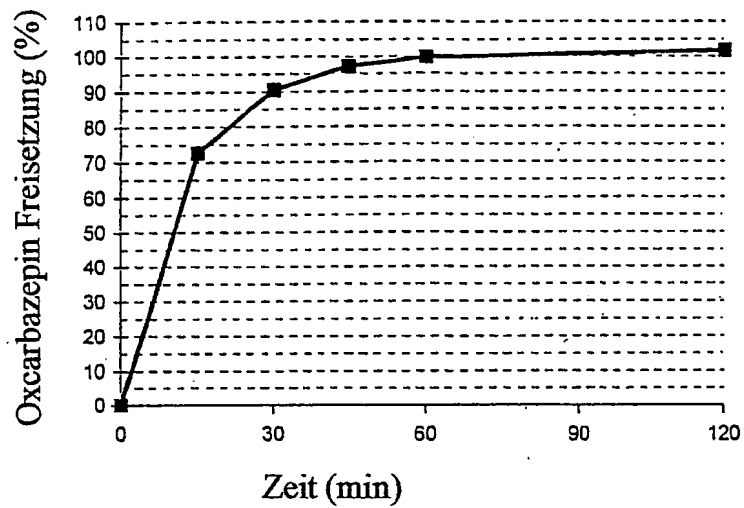
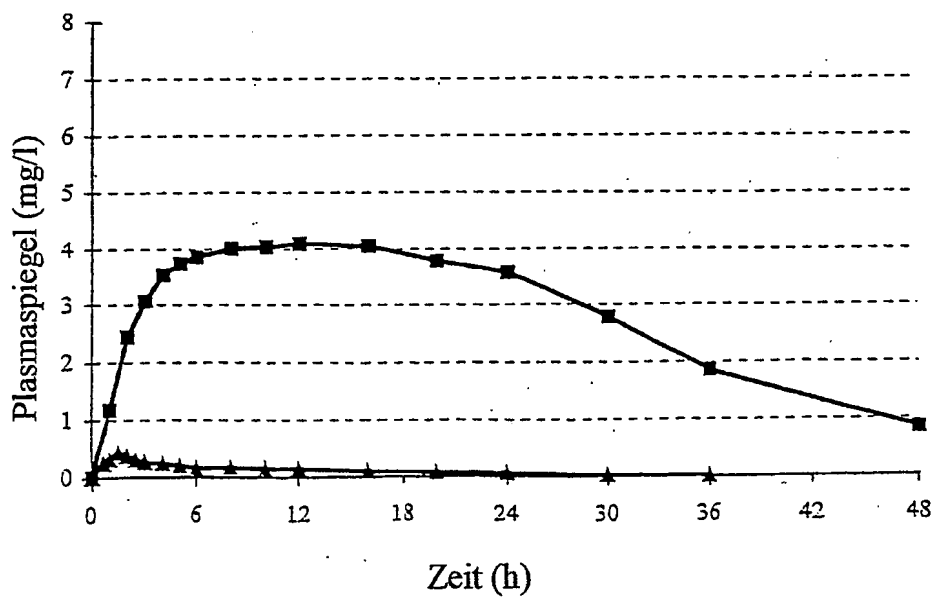
18. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß einer der Ansprüche 1 bis 5 und 17 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe gegen oder Behandlung von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und/oder fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung.

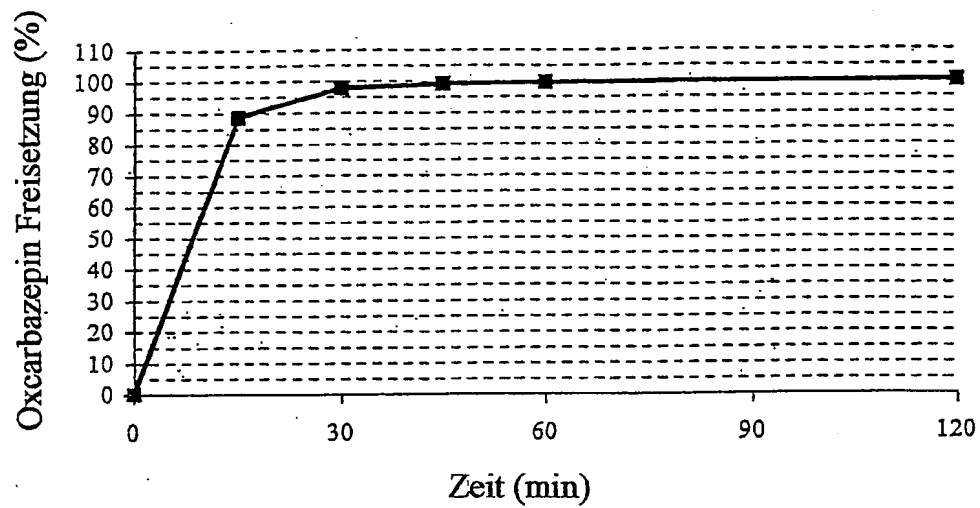
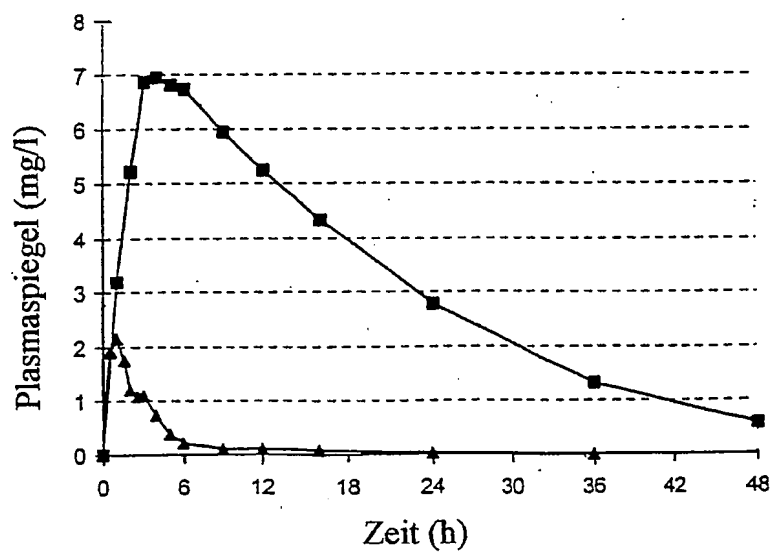
19. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 und 17 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe gegen oder Behandlung von

- 17 -

neuralgischen und zerebro-vaskulären Schmerzen oder zum  
Alkoholentzug.



FIG.1FIG.2

FIG.3FIG.4

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PC/EP 03/05116

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7	A61K9/20	A61K9/28 A61K31/55 A61P25/08 A61P25/06
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, PASCAL		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 32183 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ;NOVARTIS AG (CH); LANG STEFFEN (CH)) 10 May 2001 (2001-05-10) page 4, line 16 - line 30 page 11, line 15 - line 20 example 1	1-5, 10-12, 17
Y	US 6 296 873 B1 (FRIEDMAN MICHAEL ET AL) 2 October 2001 (2001-10-02) figure 7 claim 2 column 8, line 19 - line 35	1-19
Y	US 2002/022056 A1 (SCHLUTERMANN BURKHARD) 21 February 2002 (2002-02-21) paragraph '0018! paragraphs '0022!-'0024! example 1	1-19
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
24 September 2003		29/10/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Villa Riva, A

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/05116

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>SHESEY P ET AL: "Roll compaction granulation of a controlled-release matrix tablet formulation containing HPMC: Effect of process scale-up on robustness of tablets, tablet stability, and predicted in vivo performance"</p> <p>PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY 2000 UNITED STATES, vol. 24, no. 11, 2000, pages 30-52, XP002254876 ISSN: 0147-8087 the whole document</p>	1-19

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP03/05116

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

1-5 (IN PART)

2. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

see FURTHER INFORMATION SHEET PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

### Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of I.2

Claims: 1-5 (in part)

The current Claims 1-5 relate to a composition defined by a desirable characteristic or property, namely the speed with which it releases its active substance in vitro and the plasma level attained.

The claims therefore encompass all compositions that have this characteristic or property, but the application provides support by the description (PCT Article 5) for only a limited number of compositions. For these reasons the search was directed to the compositions with auxiliary agents according to Claims 6-16 and the general concepts of high active-substance content and rapid release in conjunction with oxcarbazepine.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/05116

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0132183	A	10-05-2001	AU 1997801 A BR 0015188 A CA 2388609 A1 CN 1407894 T CZ 20021529 A3 WO 0132183 A2 EP 1242091 A2 HU 0203556 A2 JP 2003514780 T NO 20022058 A SK 5842002 A3 TR 200200951 T2	14-05-2001 05-11-2002 10-05-2001 02-04-2003 14-08-2002 10-05-2001 25-09-2002 28-02-2003 22-04-2003 27-06-2002 06-08-2002 21-01-2003
US 6296873	B1	02-10-2001	US 5980942 A	09-11-1999
US 2002022056	A1	21-02-2002	AT 239481 T AU 738030 B2 AU 6622298 A BR 9807368 A CN 1247471 T CZ 9902879 A3 DE 69814367 D1 DK 966287 T3 WO 9835681 A1 EP 0966287 A1 HU 0000886 A2 JP 2000511935 T NO 993919 A NZ 336946 A NZ 509391 A PL 334959 A1 RU 2201218 C2 SK 109899 A3 TR 9901804 T2 ZA 9801205 A	15-05-2003 06-09-2001 08-09-1998 14-03-2000 15-03-2000 17-11-1999 12-06-2003 25-08-2003 20-08-1998 29-12-1999 28-09-2000 12-09-2000 13-08-1999 23-02-2001 28-06-2002 27-03-2000 27-03-2003 13-03-2000 21-09-1999 14-08-1998

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PC1/EP 03/05116

<b>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b> IPK 7 A61K9/20 A61K9/28 A61K31/55 A61P25/08 A61P25/06		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b> Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, PASCAL		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
X	WO 01 32183 A (NOVARTIS ERFINDE VERWALT GMBH ;NOVARTIS AG (CH); LANG STEFFEN (CH)) 10. Mai 2001 (2001-05-10) Seite 4, Zeile 16 - Zeile 30 Seite 11, Zeile 15 - Zeile 20 Beispiel 1	1-5, 10-12, 17
Y	US 6 296 873 B1 (FRIEDMAN MICHAEL ET AL) 2. Oktober 2001 (2001-10-02) Abbildung 7 Anspruch 2 Spalte 8, Zeile 19 - Zeile 35	1-19
Y	US 2002/022056 A1 (SCHLUTERMANN BURKHARD) 21. Februar 2002 (2002-02-21) Absatz '0018! Absätze '0022!-'0024! Beispiel 1	1-19
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung vom Feld C zur entnommen		
<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 24. September 2003		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 29/10/2003
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Villa Riva, A



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCI/EP 03/05116

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>SHESKEY P ET AL: "Roll compaction granulation of a controlled-release matrix tablet formulation containing HPMC: Effect of process scale-up on robustness of tablets, tablet stability, and predicted in vivo performance"</p> <p>PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY 2000 UNITED STATES, Bd. 24, Nr. 11, 2000, Seiten 30-52, XP002254876 ISSN: 0147-8087 das ganze Dokument -----</p>	1-19

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen  
PCT/EP 03/05116

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich \_\_\_\_\_
  
2. ☒ Ansprüche Nr. 1-5 (zum Teil),  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich  
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
  
3. ☐ Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
  
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
  
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_
  
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt: \_\_\_\_\_

### Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1-5 (zum Teil)

Die geltenden Patentansprüche 1-5 beziehen sich auf eine Zusammensetzung, jeweils charakterisiert durch eine erstrebenswerte Eigenheit oder Eigenschaft, nämlich ihre in vitro Wirkstofffreisetzungsgeschwindigkeit und die erreichten Plasmaspiegel.

Die Patentansprüche umfassen daher alle Zusammensetzungen, die diese Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Zusammensetzungen liefert.

Aus diesen Gründen wurden die Zusammensetzungen mit Hilfsstoffen nach Ansprüchen 6-16 und die allgemeinen Begriffe hoher Wirkstoffgehalt und rasche Freisetzung in Verbindung mit Oxcarbazepin recherchiert.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCIV/EP 03/05116

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0132183	A	10-05-2001	
		AU 1997801 A	14-05-2001
		BR 0015188 A	05-11-2002
		CA 2388609 A1	10-05-2001
		CN 1407894 T	02-04-2003
		CZ 20021529 A3	14-08-2002
		WO 0132183 A2	10-05-2001
		EP 1242091 A2	25-09-2002
		HU 0203556 A2	28-02-2003
		JP 2003514780 T	22-04-2003
		NO 20022058 A	27-06-2002
		SK 5842002 A3	06-08-2002
		TR 200200951 T2	21-01-2003
US 6296873	B1	02-10-2001	
		US 5980942 A	09-11-1999
US 2002022056	A1	21-02-2002	
		AT 239481 T	15-05-2003
		AU 738030 B2	06-09-2001
		AU 6622298 A	08-09-1998
		BR 9807368 A	14-03-2000
		CN 1247471 T	15-03-2000
		CZ 9902879 A3	17-11-1999
		DE 69814367 D1	12-06-2003
		DK 966287 T3	25-08-2003
		WO 9835681 A1	20-08-1998
		EP 0966287 A1	29-12-1999
		HU 0000886 A2	28-09-2000
		JP 2000511935 T	12-09-2000
		NO 993919 A	13-08-1999
		NZ 336946 A	23-02-2001
		NZ 509391 A	28-06-2002
		PL 334959 A1	27-03-2000
		RU 2201218 C2	27-03-2003
		SK 109899 A3	13-03-2000
		TR 9901804 T2	21-09-1999
		ZA 9801205 A	14-08-1998